Münster i/W. 1934. 19238

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber die Einwirkung einiger halogensubstituierten Barbitursäuren auf den Kohlehydratabbau im Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von

Erich Stracke

Zahnarzt

aus Betzdorf

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0054

Ueber die Einwirkung einiger halogensubstituierten Barbitursäuren auf den Kohlehydratabbau im Gewebe.

Die schlafmachende Wirkung der Hypnotika wird, wie die Erfahrung gelehrt hat, durch Einführung von Halogen erheblich verstärkt. Gleichzeitig nimmt die Toxizität der Stoffe zu. Die Giftwirkung kommt einmal durch physikalisch-chemische Einwirkung auf die Zellen zustande, indem die Kolloidstruktur verändert wird, oder aber durch direkte Wirkung auf die Fermenttätigkeit der Organe, durch die der Stoffwechsel gewährleistet wird. Im folgenden sollen einige Kohlenhydratabbauvorgänge im überlebenden Gewebe unter der Einwirkung von einigen halogensubstituierten Barbitursäuren untersucht werden. Zur Verwendung kamen:

1. p-Chlorphenyl-allylbarbitursäure (XV),
2. β-Bromisopropyl-propenylbarbitursäure (Noktal) (XVI),
3. Butyl-Brompropenylbarbitursäure (Pernokton) (XVII),
4. Diäthylbarbitursäure (Veronal) (I) zum Vergleich.

Alle Säuren wurden in Form ihrer Natriumsalze angewendet, die durch Neutralisation der Säuren mit Natronlauge erhalten wurden.

Die Versuchungsanordnung entsprach der im hiesigen Institut üblichen. Die Konzentration der Hypnotika in den Versuchsansätzen ist aus den Tabellen zu ersehen. Geprüft wurde die Milchsäurebildung aus Stärke durch die Skelettmuskulatur vom Kaninchen, aus Glukose durch Herzmuskel- und Hirngewebe und die Hydrolyse der Stärke zu Zucker durch Lebergewebe. Stärke kann an Stelle des viel teueren Glykogens verwendet werden, da sie sich nach Versuchen von Haarmann bei der angewandten Versuchsanordnung biologisch wie Glykogen verhält.

Versuchsserie I.

Die Einwirkung der Barbitursäuren auf das Vermögen des Skelettmuskels, Stärke in Milchsäure überzuführen, ist aus den in Tabelle I zusammengestellten Versuchen zu ersehen.

Wie aus den Versuchen zu entnehmen ist, greifen die drei halogensubstituierten Barbitursäuren grundsätzlich in der gleichen Weise in die von der Stärke zu Milchsäure führenden intermediären Stoffwechselvorgänge ein. Sie verschlechtern die Milchsäurebildung besonders stark im Versuch I und III. Das Veronal als Alkyl-substituierte Barbitursäure wirkt qualitativ ähnlich, ist aber erheblich schwächer giftig. Man könnte erwarten, daß die stärkste Giftwirkung bei der höchsten Giftkonzentration auftritt. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Wir beobachten vielmehr die tiefsten Milchsäurewerte bei der mittleren Konzentration von 1.10^{-6} und 1.10^{-5}. Das sind aber gerade Verdünnungen, wie sie sich bei der therapeutischen Gabe bei gleichmäßiger Verteilung im Körper einstellen können. Wir können aus unseren Versuchen also folgern, daß unter der Hynotikawirkung, besonders von halogen-substituierten Schlafmitteln, der Stärke- bezw. Glykogenabbau im Skelettmuskel sehr stark vermindert ist. Da fernerhin das Glykogen für den quergestreiften Skelettmuskel die Hauptenergiequelle ist und diese nur ungenügend ausgenutzt wird, so haben wir vielleicht in der vorliegenden Stoffwechselschädigung einen Anhaltspunkt für das Wesen der Muskelerschlaffung unter der Schlafmittelwirkung. Daß daneben noch eine zentrale Beruhigung durch Hypnotika ausgelöst wird, die ihrerseits auf den Muskeltonus von Einfluß ist, gehört zum Wirkungsbild der Hypnotika.

Die Hemmungswirkung der Hypnotika auf die Milchsäurebildung ist bereits in den stärksten von uns verwendeten Verdünnungen von 1.10^{-8} nachweisbar. So hat Barbitursäure XV die Milchsäurenachbildung um 65%, Barbitursäure XVI um 47% und Barbitursäure XVII um 42 % gegenüber dem Kontrollversuch gehemmt, das Veronal dagegen um 23 % gesteigert. Die entsprechenden Werte sind im Versuch:

II: — 10, — 13, — 12, und + 35 %.

III. — 48, — 28, — 35, und + — 0 %.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die Giftempfindlichkeit des gleichen Organes von verschiedenen Tieren zum Teil

erhebliche Unterschiede aufweist. Besonders stark ist das unterschiedliche Verhalten der halogenierten Barbitursäure zum Veronal, das die Milchsäurebildung im Versuch I und besonders im Versuch II stark anregt. Die Milchsäurewerte steigen von den bei den mittleren Konzentrationen gefundenen tiefen Werten mit zunehmender Dosierung wieder an und fallen im Versuch III bei der höchsten Konzentration ab.

An welchen fermentativen Vorgängen die Giftwirkung angreift, geht aus unseren Versuchen nicht hervor, da wir lediglich das Endprodukt des anäroben Kohlehydratabbaues, die Milchsäure, bestimmen. Die Umwandlung des Glykogen- bezw. Stärkemoleküls zu reduzierenden Hexosen kann ungestört vor sich gehen oder auch verlangsamt sein. Der Angriffspunkt der Gifte müßte dann tiefer liegen. Man muß da zunächst an die Vorgänge denken, bei denen der Phosphatstoffwechsel mit dem Kohlehydratabbau verbunden ist, an die Veresterung der Hexose mit Phosphorsäure und die Aufspaltung der entstandenen Zukkerphosphorsäuren. Die bei diesen Vorgängen wirksamen Fermente bezeichnet man als Phosphatesen und Phosphatasen. Untersuchungen hierüber sind im Gange. Endlich kommen noch die fermentativen Vorgänge für die Hemmung der Milchsäurebildung in Frage, die das Hexosemolekül in zwei Mol. Triosen sprengen, aus denen schließlich die Milchsäure hervorgeht.

Tabelle 1

Muskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	576	684	985	1068	1113	870	1017	1041	1083
XV	576	684	985	789	825	642	822	813	897
XVI	576	684	985	846	873	657	837	762	840
XVII	576	684	985	858	915	702	855	753	894
I	501	591	1118	1302	1263	1143	1215	1257	1485
XV	501	591	1118	1065	1167	1050	945	990	1038
XVI	501	591	1118	1050	1044	972	957	1020	1023
XVII	501	591	1118	1056	1026	945	897	990	1008
I	544	650	1505	1490	1470	1306	1434	1400	1330
XV	544	650	1505	1092	1130	1180	1138	1200	1046
XVI	544	650	1505	1262	1216	1180	1254	1135	1030
XVII	544	650	1505	1206	1250	1150	1360	1220	1140

Versuchsserie II.

Im Gegensatz zum Skelettmuskel decken alle übrigen Organe ihren Energiebedarf in der Hauptsache durch den Abbau von Glukose. Der Mechanismus ist grundsätzlich anders, da die abbauenden Fermente verschieden sind. Der Glukoseabbau selbst vollzieht sich in den einzelnen Organen nicht über die gleichen Zwischenstufen. Im allgemeinen führen alle Organe die Glukose über Phosphorsäureester in Milchsäure über, wie es auch beim Glykogenabbau der Fall ist. Eine Ausnahme machen Hirn, Lunge und Retina.

In den folgenden Versuchen wurde der Einfluß der Hypnotika auf die Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzmuskelgewebe verfolgt. Tabelle II gibt die Versuchsergebnisse wieder. Versuch I und II wurden mit Hundeherz, Versuch III mit Rinderherz angestellt.

Tabelle 2

Herz; Glukosezusatz

Versuch 1 und 2: Hund, Versuch 3: Rind

Milchsäure: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	318	429	940	990	1058	1080	1156	1068	658
XV	318	429	940	800	920	867	920	750	716
XVI	318	429	940	1060	905	885	896	676	526
XVII	318	429	940	940	970	900	636	494	486
I	279	450	742	792	682	674	674	710	584
XV	279	450	742	730	665	620	665	775	566
XVI	279	450	742	730	736	880	765	665	522
XVII	279	450	742	755	740	685	648	585	450
I	348	370	475	474	516	538	544	502	470
XV	348	370	475	460	524	508	460	482	528
XVI	348	370	475	480	556	508	392	406	502
XVII	348	370	475	620	640	568	542	616	474

Das Wirkungsbild ist hier ein grundsätzlich anderes wie beim Stärkeabbau durch Skelettmuskel. Die stärksten Hemmungen der Milchsäurebildung finden wir nicht bei den mittleren Hypnotikakonzentrationen, sondern bei der höchsten Dosie-

rung. In den stärksten Verdünnungen von 1.10^{-8} sind mit Ausnahme von Barbitursäure XV Versuch I noch keine Hemmungswirkungen feststellbar. Die Milchsäurebildung verläuft ungestört oder ist sogar in einzelnen Fällen etwas gesteigert. (XVI Versuch I und I Versuch I und II). Mit ansteigender Konzentration der Hypnotika nimmt die Milchsäurebildung zu bis zu einem Maximum, das durch die einzelnen Hypnotika bei verschieden hohen Konzentrationen erreicht wird. Von diesem Maximum ab gehen dann die Milchsäurewerte ständig herunter, besonders stark durch Barbitursäure XVI und XVII. Die Milchsäurebildung wird bei der Verdünnung 1.10^{-3} fast vollkommen unterdrückt. Die brom-substituierten Barbitursäuren entsprechen sich in ihrer Wirkung vollkommen, wenn auch die quantitativen Unterschiede sehr stark sind, besonders in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-5} bis 1.10^{-3}. Bei der chlor-substituierten Barbitursäure XV haben wir bereits bei der Konzentration 1.10^{-6} ein Absinken der Milchsäurewerte, das aber mit ansteigender Dosierung wieder ausgeglichen wird und erst bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} wieder deutlich wird. Zwischen den brom- und chlor-substituierten Barbitursäuren bestehen also Unterschiede im Wirkungsbild.

Rinderherzmuskulatur reagiert auf die Barbitursäuren etwas anders wie Hundeherzmuskulatur. Es überwiegen hier die Förderungen der Milchsäurebildung. Nur in vereinzelten Fällen liegen die Milchsäurewerte unter denen des Kontrollversuches. Die starke Hemmung der Milchsäurebildung aus Glukose im Herzen gibt einen Hinweis darauf, daß die halogensubstituierten Hypnotika eine stärkere Herzgiftigkeit haben als die halogenfreien.

Versuchsserie III.

Die Spaltung der Glukose durch Hirngewebe wird durch die Hypnotika anders beeinflußt als beim Herzmuskelgewebe, wie aus Tabelle III hervorgeht. Die tiefsten Milchsäurewerte werden hier ähnlich wie in den Glykogenen bei mittleren Hypnotikakonzentrationen gefunden. Die Hemmungen der Milchsäurebildung sind erheblich geringer als in den Herzmuskelversuchen. Erhöhte Milchsäurewerte finden wir nur in wenigen Fällen. Die Steigerungen machen nur wenige Prozente aus. Verglichen mit den Veronalversuchen liegen besonders im Versuch I die Milchsäurewerte bei den halogenierten Barbitursäuren niedriger

als in den Veronalversuchen. Im Versuch II finden wir diese Unterschiede nicht. Die Milchsäurebildung ist hier wesentlich schwächer gehemmt als im Versuch I. Das gleiche unterschiedliche Verhalten desselben Gewebes von verschiedenen Tieren beobachteten wir, wie oben erwähnt auch in den Skelettmuskulaturen. Es ist auffallend, daß gerade der Hirnstoffwechsel vergleichsweise nur geringfügig durch die Hypnotika verändert wird.

Tabelle 3

Hirn (Rind)

Glukosezusatz

Milchsäure: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	160	182	518	578	522	438	430	534	474
XV	160	182	518	422	494	482	446	430	466
XVI	160	182	518	374	402	366	358	466	434
XVII	160	182	518	352	366	346	272	442	362
I	226	258	672	816	686	595	660	676	735
XV	226	258	672	695	628	570	612	660	678
XVI	223	258	672	710	660	595	745	670	702
XVII	226	258	672	678	628	595	564	735	670

Versuchsserie IV.

In den bisher besprochenen Versuchen, die die Milchsäurebildung aus Kohlehydrate zum Gegenstand hatten, hatte sich ergeben, daß die halogenierten Barbitursäuren dem Veronal an Toxizität weit überlegen sind. In den folgenden Versuchen wurde der Einfluß der Barbitursäuren auf die Spaltung der Stärke zu Zucker durch Lebergewebe geprüft.

Bekanntlich nimmt die Leber im Kohlehydratstoffwechsel eine Sonderstellung ein. Während alle übrigen Organe Stärke bezw. Glykogen in Milchsäure umwandeln bezw. in reduzierende Hexosen überführen, die sich hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit durch Skelettmuskel wie Glykogen verhalten, entsteht in der Leber eine Hexose, die biologisch der Glykose entspricht. Es entstehen also aus demselben Glykogen zwei voneinander grund-

sätzlich verschiedene Hexosen. Selbst in den Organen, die Glykogen nicht zur Milchsäurebildung heranziehen, nehmen die Gesamtkohlehydrate ab. Welche Endprodukte hierbei aus dem Glykogen entstehen, wissen wir nicht. Die Leber verhält sich auch hier grundsätzlich anders. Die Gesamtkohlehydrate bleiben gleich. Die Glukose ist in der Leber also das Endprodukt der Glykogenspaltung und wird dort nur in geringstem Umfange in Milchsäure umgewandelt.

Tabelle 4

Leber, Versuch 1 und 2: Hund, Versuch 3: Rind

Hexose: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullversuch	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	5130	7830	8055	7650	7920	8130	7500	7740	8130
XV	5130	7830	8055	10770	11460	11400	11100	10620	10620
XVI	5130	7830	8055	10290	11130	11490	11880	10590	11370
XVII	5130	7830	8055	12180	10830	10200	11160	11040	10800
I	1200	1230	3480	3600	3780	3660	3120	3150	3480
XV	1200	1230	3480	3510	3750	3900	3750	3570	3330
XVI	1200	1230	3480	3870	3720	4470	3960	3750	3630
XVII	1200	1230	3480	4050	3750	3720	3870	3930	3780
I	2410	3710	4020	3910	4200	3800	3970	4520	3800
XV	2410	3710	4020	4660	5400	5420	5340	4860	5050
XVI	2410	3710	4020	4860	5000	5250	4800	4720	5280
XVII	2410	3710	4020	4580	4600	4860	4780	4850	4925

Die Einwirkung der Hypnotika auf die Stärkeverzuckerung der Leber ist in den Tabellen IV bis VI angegeben. Tabelle IV enthält die gefundenen Zuckerwerte als Glukose angegeben, Tabelle V die gegenüber dem direkten Versuch nachgebildete Milchsäure, Tabelle VI die Hexosenachbildung auf den Kontrollversuchen = 100 bezogen.

Aus den Versuchen ergibt sich eindeutig der grundsätzliche Unterschied im Verhalten der halogenierten Barbitursäuren zum Veronal. Die Veronalwirkung ist unsicher. Alle Zuckerwerte bewegen sich in der Nähe des Kontrollversuches, sie sind je nach der Konzentration etwas gesteigert oder gesenkt. Die halogenierten Barbitursäuren hingegen haben in allen Fällen die Zuckerbildung aus Stärke gesteigert. Die größte Förderungs-

Tabelle 5

Leber

Hexosenachbildung: mg %

Barbitursäure	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	2925	2520	2790	3000	2370	2610	3000
XV	2925	5640	6330	6270	5970	5490	5490
XVI	2925	5160	6000	6360	6750	5460	6240
XVII	2925	7050	5700	5070	6030	5910	5670
I	2280	2400	2580	2460	1920	1950	2280
XV	2280	2310	2550	2700	2550	2370	2130
XVI	2280	2670	2520	3270	2760	2550	2430
XVII	2280	2850	2550	2520	2670	2730	2580
I	1610	1500	1790	1390	1560	2110	1390
XV	1610	2250	2990	3010	2930	2450	2640
XVI	1610	2450	2590	2840	2390	2310	2870
XVII	1610	2170	2190	2450	2370	2440	2515

Tabelle 6

Leber

Hexosenachbildung: % vom Kontrollversuch

Barbitursäure	Hypnotikakonzentration					
	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	87	96	103	87	90	103
XV	224	251	248	236	218	218
XVI	204	238	252	268	217	247
XVII	280	246	201	239	235	225
I	105	113	108	84	86	100
XV	101	112	118	112	104	93
XVI	117	111	143	121	112	107
XVII	125	112	111	117	120	113
I	93	111	87	98	131	87
XV	133	186	187	182	152	164
XVI	152	161	176	148	144	178
XVII	135	136	152	147	152	157

wirkung in den drei Versuchen schwankt von Tier zu Tier. Hundeleber von Versuch II hat nur sehr wenig auf die Barbitursäuren reagiert, besonders stark sind die Ausschläge im Versuch I. Hier sind die Zuckerwerte um über 100 = gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert, maximal um über 180 %. Bereits in stärksten Verdünnungen ist der fördernde Einfluß auf die Stärkeverzuckerung im Versuch I voll entwickelt. Im Versuch III liegen die höchsten Zuckerwerte bei etwas höheren Konzentrationen.

Da die Höhe des Blutzuckerspiegels durch den Umfang der Glykogenverzuckerung in der Leber bedingt ist, darf man erwarten, daß die halogen-substituierten Barbitursäuren auch im lebenden Organismus eine Erhöhung der Blutzuckerwerte hervorrufen. Wie weit Gegenregulationen im Körper ausgelöst werden, läßt sich erst nach Gewinnung der Blutzuckerkurven entscheiden. Untersuchungen darüber sind im Gange. Die direkte Wirkung der halogenierten Barbitursäuren ist jedenfalls eine gesteigerte Zuckerausschüttung durch die Leber.

Zusammenfassung.

Halogen-substituierte Barbitursäuren hemmen die Milchsäurebildung aus Stärke im Skelettmuskel, aus Glukose durch Herzmuskel und Hirngewebe wesentlich stärker als die Diäthylbarbitursäure (Veronal). Die Umwandlung von Stärke in Zucker durch Lebergewebe wird dagegen sehr stark gefördert, während das Veronal umwirksam ist. Die maximal hemmenden Konzentrationen der Barbitursäuren liegen beim Stärkeabbau durch Skelettmuskel bei den mittleren Dosen, die bei der therapeutischen Dosierung rechnerisch möglich sind, beim Glukoseabbau bei sehr hohen, therapeutisch nicht in Betracht kommenden Konzentrationen.

Lebenslauf.

Ich bin am 6. Oktober 1909 in Betzdorf-Sieg geboren. Nach 4jährigem Besuch der Volksschule wurde ich in der Sexta des Realgymnasiums zu Betzdorf aufgenommen. Im Jahre 1929 bestand ich die Abschlußprüfung. Darauf widmete ich mich zunächst in Marburg dem Studium der Zahnheilkunde, wo ich auch mein Vorexamen absolvierte. Meine klinischen Semester verbrachte ich an der Universität Münster, wo ich im Anschluß daran mein zahnärztliches Staatsexamen mit der Note gut bestand. Die mündliche Dr.-Prüfung war am 23. März 1934.